

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-275264

⑤Int.Cl.¹
C 07 C 163/00
A 61 K 31/165

識別記号
ABS
ADS

序内整理番号
7188-4H

④公開 昭和61年(1986)12月5日

7330-4C※審査請求 未請求 発明の数 3 (全20頁)

⑤発明の名称 ジセレノビス安息香酸アミド、その製造方法およびそれを含有する医薬製剤

②特 願 昭61-83270

②出 願 昭61(1986)4月12日

優先権主張 ②1985年4月12日③西ドイツ(DE)④P3513070.9

⑦発明者 アンドレ ベルター ベルギー国. ベー-4610 ベイン-エベセ, グラン ルート 84

⑧出願人 アー. ナターマン ウント コンパニー ゲゼルシヤフト ミット ベシュレンクテル ハツティング

⑨代理人 弁理士 青木 朗 外4名
最終頁に続く

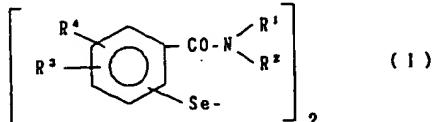
明細書

1. 発明の名称

ジセレノビス安息香酸アミド、その製造方法
およびそれを含有する医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



(上式中、

R¹ および R² は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₁₋₈-シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トルフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、ア

ルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になってC₄₋₁₀アルキレン架橋を形成し、

そしてR³ および R⁴ は同一または相異なり、そしてそれぞれ単独に水素、ハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

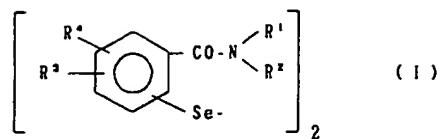
ジセレノ架橋は両方の環においてカルバミド基に対してオルト、メタまたはバラの位置に位置する)で表わされるジセレノビス-安息香酸アミド。

2. 前記R¹ および R² が同一または相異なるが常に水素を表わさず、そしてそれぞれ単独に直鎖または分岐の C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₁₋₈-シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシもしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になってC₄₋₁₀-アルキレン架橋を形成し、そしてR³ および R⁴ がそれぞれ單

独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わす特許請求の範囲第1項記載のジセレノビス-安息香酸アミド。

3. 前記R¹が水素を表わし、そしてR²が直鎖または分岐のC₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₈-シクロアルキル、C₂₋₈-シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1～3回置換されているフェニルを表わし、そしてR³およびR⁴がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特許請求の範囲第1項記載のジセレノビス-安息香酸アミド。

4. 下記一般式(I)：以下余白



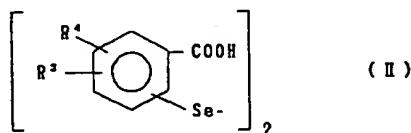
(上式中、

R¹およびR²は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐のC₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₈-シクロアルキル、C₂₋₈-シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1～3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になってC₂₋₈-アルケレン架橋を形成し、そしてR³およびR⁴は同一または相異なり、そして

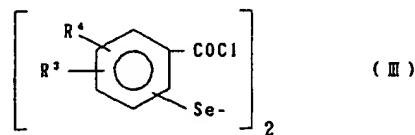
それぞれ単独に水素、ハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレノ架橋は両方の環においてカルバミド基に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置する]で表わされるジセレノビス-安息香酸アミドの製造方法であって、

a) 下記一般式(II)：



(上式中、R³およびR⁴は前記定義と同じであり、そしてジセレノ架橋はカルボキシル基に対してオルト、メタまたはパラの位置にある]で表わされるジセレノビス-安息香酸を適当な溶媒中で塩化亜鉛の存在下に室温において72時間以内にジクロロメチルアルキルエーテルと反応させて下記一般式(III)：

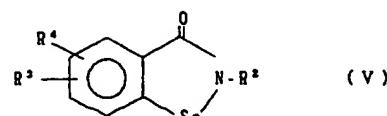


で表わされる対応する酸塩化物に転化し、そしてその式(III)の化合物を単離した後、下記一般式(IV)：



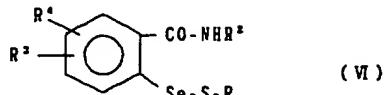
(上式中、R¹およびR²は前記定義と同じである)で表わされるアミンと反応させることによって式(I)の化合物に転化する、または

b) 下記一般式(V)：

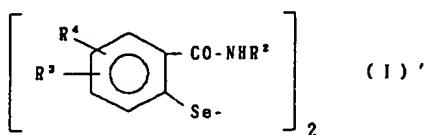


(上式中、R³、R⁴およびR²は前記定義に

同じである。) で表わされるベンゾイソセレナゾロンを適当な有機溶媒中で室温においてほぼ等モル量のアルキルメルカプタン (RSH : 式中の R はアルキルを表わす) と反応させて下記一般式 (VI) :



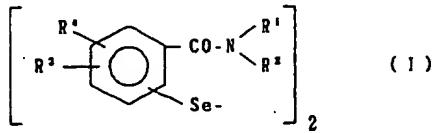
(上式中、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義に同じである) で表わされる中間化合物を形成し、これにさらにメチルアミン [$MeNH_2$: 式中の Me はメチルを表わす] を添加して下記式 (I)' :



(上式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義に同じである) で表わされる化合物に転化することを特徴とするジセレノビス安息香酸アミドの製造方法。

よって 1 ~ 3 回置換されているフェニルを表わし、そして R^1 および R^3 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特許請求の範囲第 4 項記載のジセレノビス安息香酸アミドの製造方法。

7. 活性成分として、下記一般式 (I) :



(上式中、

R^1 および R^2 は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -ジクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれ単独してハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロ

キシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ (C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって 1 ~ 3 回置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-4} -アルキレン架橋を形成し、そして

R^1 および R^2 が同一または相異なり、そしてそれ単独に水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレノ架橋は両方の環においてカルバミド基に対してオルト、メタまたはバラの位置に位置する) で表わされるジセレノビス安息香酸アミドを通常の医薬賦形剤および担体と混合して含んでいることを特徴とする医薬製剤。

8. 前記式 (I) 中の R^1 および R^2 が同一または相異なるが常に水素を表わさず、そしてそれ単独に直鎖または分岐の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベ

ルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシもしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-4} -アルキレン架橋を形成し、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わす、特許請求の範囲第7項記載の医薬製剤。

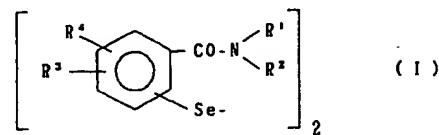
9. 前記式(I)中の R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特

許請求の範囲第7項記載の医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、有用な薬理特性によって特徴付けられる第一アミンおよび第二アミンの新規なジセレノビス-安息香酸アミドおよびその製造方法および医薬組成物中の活性成分としてのその用途に関する。前記の本発明化合物は、活性酸素代謝産物の形成の増大による細胞損傷によって惹起された病気、例えば、肝臓障害(liver defects)、心筋梗塞、炎症、乾燥および照射障害(radiation defects)の治療にとりわけ使用することができる。

本発明の化合物は下記一般式(I)：



(上式中、

R^1 および R^2 は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-4} -アルキレン鎖を形成し、そして

R^3 および R^4 は同一または相異なり、そしてそれぞれ単独に水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレノ架橋は、好ましくは両方の環において等しく、カルバミド基に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置する)で表わされる化合物に対応する。

ハロゲンはフッ素、塩素、および臭素を意味す

る。1~4個の炭素原子を有するアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルをあげることができ、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシを用いることができる。

好ましい化合物は、式中の R^1 および R^2 が同一または相異なるが常に水素を表わさず、そしてそれぞれ単独に直鎖もしくは分枝の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシ、もしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-4} -アルキレン架橋を形成し、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わし、そしてジセレノ架橋がオルト、メタまたはパラの位置にある化合物である。

さらに、好ましい化合物は、式中の R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-10}

ーアルキル、C₃₋₈ーシクロアルキル、C₃₋₈ーシクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、そしてR³およびR⁴がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そしてジセレノ架橋がオルト、メタまたはパラの位置にある化合物である。

この群の中で、式中のジセレノ架橋がオルトの位置にあり、そしてR³およびR⁴が同一または相異なり、そしてそれぞれ単独にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そしてR³が非置換のフェニル基またはヒドロキシによって置換されたフェニル

基を表わす化合物が好ましい。

とりわけ好ましい化合物は、式中のR³およびR⁴が同一または相異なり、そしてそれぞれ単独にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そしてR³が直鎖または分歧のアルキル基を表わす化合物である。

本発明の化合物の例をあげると以下の通りである：

- 2,2-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジエチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジ-*n*-プロピルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジイソプロピルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジ-*n*-ブチルベンズアミド)

- 2,2-ジセレノビス-(N-ジ-*n*-ヘキシリベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジ-*n*-オクチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ジ-*n*-ブチル-N-メチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-*n*-ブチル-N-エチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-メチル-N-*tert*-ブチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシリ-N-メチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-メチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-エチルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-メチル-N-4-メトキシフェニルベンズアミド)

- 2,2-ジセレノビス-(N-エチル-N-3-メチルフェニルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N-エチル-N-2-ニトロフェニルベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N,N-テトラメチレン-ベンズアミド)
- 2,2-ジセレノビス-(N,N-ペンタメチレン-ベンズアミド)
- 3,3-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)
- 3,3-ジセレノビス-(N-ジイソプロピルベンズアミド)
- 3,3-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-メチルベンズアミド)
- 3,3-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニルベンズアミド)
- 3,3-ジセレノビス-(N,N-ペンタメチレン-ベンズアミド)
- 4,4-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)

特開昭61-275264 (6)

4 , 4 - ジセレノビス - (N - ジエチル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - ジイソプロピル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - ベンジル - N - メチル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - メチル - N - フェニル - ベンズアミド)
3 , 3 - ジセレノビス - (N - メチル - ベンズアミド)
3 , 3 - ジセレノビス - (N - エチル - ベンズアミド)
3 , 3 - ジセレノビス - (N - イソプロピル - ベンズアミド)
3 , 3 - ジセレノビス - (N - tert - ブチル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - メチル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - エチル - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (4 - ヒドロキシフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) - ベンズアミド)

4 , 4 - ジセレノビス - (N - (4 - シアノフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (2 - シアノフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンズアミド)
4 , 4 - ジセレノビス - (N - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ベンズアミド)
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - ベンズアミド)
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - (4 - フルオロベンズアミド))
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - (4 - クロロベンズアミド))
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - (4 - メチルベンズアミド))
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - (3 - メトキシベンズアミド))
2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンズアミド)
2 , 2 - ジセレノビス - (N - (4 - (1 - エトキシカルボニルメチルエチル) - フェニル) - ベンズアミド)
2 , 2 - ジセレノビス - (N - (4 - トリフルオ

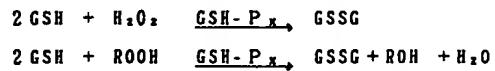
ロメチルフェニル) -ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メチルフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-クロロフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ジメチルアミノフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-メトキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-メトキシカルボニルフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-カルボキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)
 フェニル) -ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-ニトロフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(2-クロロフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-ベンジル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-(4-フェニルプロチル)-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシルメチル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-エチル-ベンズア

ミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-プロピル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-イソプロピル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-n-ブチル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-ヘキシル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-オクチル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-ドデシル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-ヘキサデシル-ベンズアミド)
 2, 2-ジセレノビス-(N-オクタデシル-ベンズアミド)

本発明の物質はグルタチオンペルオキシダーゼ

様の性質を示すので、この酵素に取って代わることができこのようにしてメルカプタンと共に活性酸素代謝産物の有害な影響を防ぐことができる。

セレン依存性グルタチオン (GSH)-ペルオキシダーゼ (Px) は H₂O₂ および有機ヒドロペルオキシドの還元を触媒する:



セレン含有酵素は過酸化に対して細胞を保護しアラキドン酸代謝の転形 (modulation) に重要な役割を果している (シ. シ. レディー (C.C. Reddy)、イ. ジェイ. マサロ (E.J. Massaro)、ファンダム、アンドアブル、トキシコロジー (Fundam. and Appl. Toxicology) (3)、9~10 (1983年)、431~436頁、およびエル. フロエ (L. Flohé) フリー・ラジカルズ・イン・バイオロジー (Free Radicals in Biology)、Vol. V、ダブリュー・エー・プリオール (W.A. Pryor) 編、1982年、アカデミック・プレス (Academic Press)、

223～254頁)。

グルタチオンペルオキシダーゼは、各組織の細胞損傷および最終的な壞死が過酸化物の形の活性酸素代謝産物(例えば、リポイド過酸化物および過酸化水素)の形成の増大によって起こるすべての病気においてある役割を果している。このいわゆる「酸化性ストレス」は、例えば、炎症反応または自己免疫反応によって、アルコールによってまたは薬物によって誘発された肝臓病において見ることができると、他の病気、例えば心筋梗塞においても観察することができる。心筋梗塞の後、白血球が損傷を受けた領域に移動し、そして細胞破壊は前記した活性酸素代謝産物の放出の増大を伴っていることが知られている。最終的に、このことは組織の進行性の崩解に至る。

このような場合において、種々の過酸化物および活性酸素分解酵素からなる、天然に存在する重要な保護系に負担がかかり過ぎる。この保護系は、スーパー・オキシドジスムターゼ、カタラーゼ、とりわけ各酵素成分としてグルタチオンペルオキシ

ダーゼを有するグルタチオンレドックス系を含んでいる。このグルタチオンレドックス系は極めて重要である。なぜならば、これは有機過酸化物および過酸化水素の両者を無毒化し得るからである。この系は健全な肝機能に対して重要な役割を果していること〔ウェンデル(Wendel)等、バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochemical Pharmacology)、Vol.31、361頁(1982年)〕および、例えば、実験的な肝臓損傷の程度はこの系に、すなわち、一方で肝臓のグルタチオン含有量そして他方で酵素グルタチオンペルオキシダーゼの活性の量に依存していることが確かめられている。一般的な炎症の過程で、この肝臓保護機構は本質的に弱められ〔プラット(Bratt)等、エイジエンツ・アンド・アクションズ(Agents and Actions)、Supp.17、214頁(1980年)〕、それによって肝臓は本質的に増大した「酸化性ストレス」の害を受ける。

極めて重要な役割は炎症のメディエイタとしての活性酸素代謝産物によって行なわれる。この活

性酸素代謝産物は、ロイコタキシス(leucotaxis)、管透過性、結合組織の損傷および免疫複合体／補体誘導効果ならびに虚血性領域内に再び流れるこ^トとによって惹き起こされる損傷に関与していると考えられている〔エル、フロエ(L.Flohé)等、ザ・ファーマコロジー・オブ・インフラメイション(The Pharmacology of Inflammation)、アイ、エル、ボンタ(I.L.Bonta)等編、ハンドブック・オブ・インフラメイション(Handbook of Inflammation)、Vol. 5、エルスヴィエール(Elsevier)、アステルダム(Amsterdam)、255～270頁〕。

イオン化照射後の損傷もラジカルおよび活性酸素代謝産物の形成によって惹起される。従って、化学的な細胞保護の道はグルタチオン／グルタチオンペルオキシダーゼ系を強化することである〔エイチ、リンク(H.Rink)、「グルタチオン(Glutathione)」：プロシーディングス・オブ・ザ・シックスティーンス・コンファレンス・オブ・ザ・ジャーマン・ソサイアティー・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Proceedings of the

16th Conference of the German Society of Biological Chemistry)、1973年、フロエ(Flohé)、ベネール(Benöhr)、シース(Sies)、ウォルター(Walter)およびウェンデル(Wendel)編、206頁〕。

グルタチオンペルオキシダーゼ様活性の測定はエー、ウェンデル(A.Wendel)の方法(エー、ウェンデル、メソッズ・イン・エンザイモロジー(Methods in Enzymology)、Vol.77、325～333頁(1981年))に従って実施した。この実験において、t-ブチルヒドロペルオキシドの存在下にGSHのディスペラレイション(disparation)を測定した。驚くべきことに、今や、本発明に係る式(I)の化合物はグルタチオンペルオキシダーゼ様活性を有していることが見い出された。

グルタチオンペルオキシダーゼ様活性

試験管内試験において、ペルオキシダーゼ分解の触媒作用を試験した。本発明の化合物はグルタチオンペルオキシダーゼに取って代わり得ることが見い出された。以下余白

ROOH 本発明の化合物

H₂O₂

BSH

触媒活性はGSH-Px単位で表わす。対照物質として、エブセレン(Ebselen)、2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オノンを用いた(エー. ウィンデル、エム. ファンセル(M.Pansel)、エイチ. サファイヒ(H.Safayhi)、ジー. ティーグス(G.Tiegs)、アル. オッター(R.Otter)、バイオケム、ファーマコ.(Biochem. Pharmac.)、33、3241頁、1984年)。

比較の目的で、エブセレンの活性を100%にとり、本発明の化合物の活性はエブセレンの活性を基準にした。

エブセレンは30 μmol(マイクロモル)の濃度で用い、溶解剤としてDMP(ジメチルホルムアミド)を用いた。ジセレニドは1.5 μmolの濃度で用いた。なぜならば、ジセレニドにおいては1分子当たり2原子のセレンが存在するからである。

以下余白

ROH

H₂O

RSSR

物質

エブセレン

触媒活性(%)

100

2,2-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)

180

2,2-ジセレノビス-(N-ジイソプロピルベンズアミド)

200

2,2-ジセレノビス-(N-ペニタメチレンベンズアミド)

125

2,2-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニルベンズアミド)

225

3,3-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)

220

2,2-ジセレノビス-(ベンズアニリド)

105

2,2-ジセレノビス-(N-ベンジルベンズアミド)

105

2,2-ジセレノビス-(N-(トリフルオロメチルフェニル)-ベンズアミド)

100

2,2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシルメチルベンズアミド)

90

2,2-ジセレノビス-(N-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

115

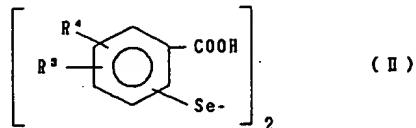
2,2-ジセレノビス-(N-(3,5-ジクロロフェニル)-ベンズアミド)

85

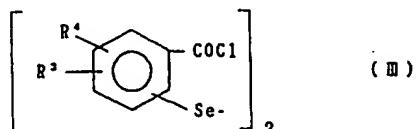
2,2-ジセレノビス-(N-メチルベンズアミド)

110

本発明の化合物の製造は、下記一般式(II)：



(上式中、R³およびR⁴は式(I)において与えたと同じ意味を有し、そしてジセレノ架橋はカルボキシル基に対してオルト、メタまたはパラの位置にある)で表わされるジセレノビス-安息香酸を適当な溶媒中で塩化亜鉛の存在下に室温において72時間以内にジクロロメチルアルキルエーテル(C₁:HC-O-アルキル)、例えば、ジクロロメチルメチルエーテル、ジクロロメチルブチルエーテルと反応させて下記一般式(III)



で表わされる対応する酸塩化物を形成し、そしてその式(III)の化合物を単離した後、下記一般式

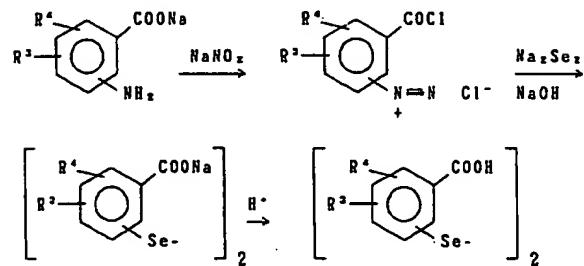
(IV) :



(上式中、R¹およびR²は式(I)において与えたと同じ意味を有する)で表わされるアミンと自体公知の方法で反応させることにより式(I)の化合物を形成する方法によって特徴づけられる。

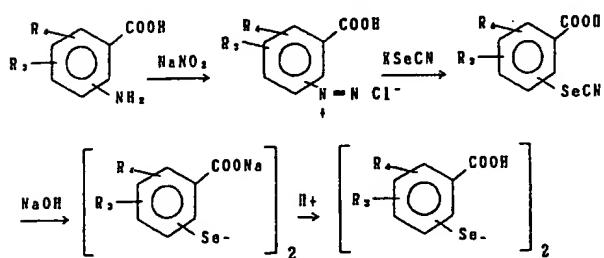
出発物質として用いるジセレノビス-安息香酸は種々の方法によって製造することができる。

方法1 (エー. ルウェット(A.Ruwet)、エム. レンソン(M.Renson)、ブル. ソク. キム. ベルグ。(Bull.Soc.Chim.Belg.) 75、157~163頁(1966年))



この反応の収率は、2-アミノ安息香酸に関する限り良好であり（理論値の90%）、そしてその収率は置換された2-アミノ安息香酸について十分なものである。3-および4-アミノ安息香酸を用いた場合、極めて低収率のみが得られる。

方法2 [ダブリュー・アール・ゲイスウェイト (W.R.Gaythwaite)、ジェイ・ケニオン (J.Kenyon)、エイチ・フィリップス (H.Phillips)、ジェイ・ケム、ソク (J.Chem.Soc.) 2280 (1928年) およびジェイ・ダブリュー・ベーカー (J.W.Baker)、イー・エフ・シー・バネット (E.F.C.Banett)、ダブリュー・ディー・ツゥイード (W.T.Tweed)、ジェイ・ケム、ソク (J.Chem.Soc.) 2831 (1952年)]



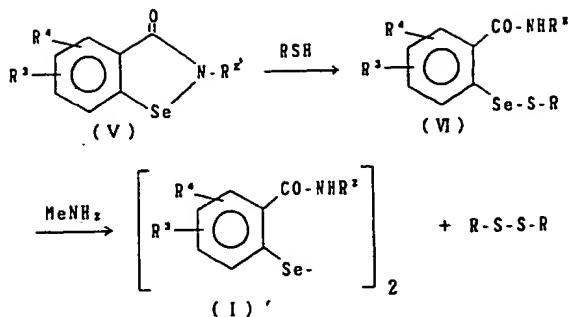
ルアミン、シクロブチルアミン、シクロベンチルアミン、シクロヘキシリルアミン、シクロオクチルアミン、シクロプロピルメチルアミン、シクロヘキシリルメチルアミン、シクロヘプチルメチルアミン、シクロオクチルメチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシリルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-デシルアミン、n-ドデシルアミン、n-ヘキサデシルアミン、n-オクタデシルアミン、ベンジルアミン、4-アミノフェノール、3-アミノフェノール、2-アミノフェノール、2-アミノ-4-メチルフェノール、4-アミノ-3-メチルフェノール、2-アミノ-5-メチルフェノール、4-アミノ-2,6-ジメチルフェノール、4-クロロアニリン、2-クロロアニリン、4-ブロモアニリン、3-クロロ-2-メトキシアニリン、2-クロロ-5-メトキシアニリン、N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、4-メトキシ-2-メチルアニリン、2-メトキシ-5-ニトロアニリン、4-シ

この方法によって、3.3-および4.4-ジセレノ安息香酸も良好な収率で得ることができる。

反応に用いるアミンは、公知の化合物、例えば以下にあげるものである：ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジイソブチルアミン、ジ-n-ヘキシリルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、N-n-ブチルメチルアミン、N-n-ブチルエチルアミン、N-tert-ブチルメチルアミン、N-シクロヘキシリルメチルアミン、N-シクロベンチルメチルアミン、N-シクロオクチルメチルアミン、N-ベンジルメチルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-メチルアニリン、N-エチルアニリン、N-メチル-p-アニジン、N-エチル-m-トルイジン、N-エチル-2-ニトロアニリン、ビロリジン、ビペリジン、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、tert-ブチルアミン、シクロプロピ

アノアニリン、3-シアノアニリン、2-シアノアニリン、2-シアノ-4-ニトロアニリン、4-フルオロアニリン、2-フルオロアニリン、2-フルオロ-5-ニトロアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、2-トリフルオロメチルアニリンおよび3,4-メチレンジオキシアニリン。

本発明の化合物の製造の別の可能性は、ドイツ公開公報 30 27 073=米国特許明細書4,352,799 およびドイツ公開公報 30 27 075=米国特許明細書4,418,069 の方法のそれぞれに従って得ができる下記式(V) (式中のR²、R³およびR⁴は式(I)において与えたと同じ意味を有する)で表わされるベンズイソセレナゾロンを適当な有機溶媒中で室温においてほぼ等モル量のメルカプタン、例えば、エチルメルカプタンと反応させて下記式(VI)で表わされる中間化合物を形成し、以下余白



そしてその中間化合物 (VI) はアミン、例えば、メチルアミンの存在下に不均化によって容易に本発明の式 (I)' の化合物に転化することができるということにある。

本発明は式 (I) の化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤は、医薬的活性化合物のみまたは通常の医薬的に許容される担体と共にその化合物を含有する、経口または経直腸のような腸内的投与ならびに非経口的投与用のものである。便利には、この活性成分の医薬製剤は、所望の投与に適用される单一投与量の形、例えば、

錠剤、糖剤、カプセル剤、坐剤、顆粒剤、水剤、乳剤または懸濁液の形で存在している。この物質の投与量は、通常 1 日当たり 10~1000mg、好ましくは 1 日当たり 30~300mg であり、投与は 1 回の投与量でまたは複数回の部分的投与量で、好ましくは 1 日当たり 2~3 回の部分的投与量で行なうことができる。

本発明の化合物の製造は以下の実施例において詳細に記載する。実施例中で表示した融点は、Büchi 510 - 融点測定装置を用いて測定した値であり、摂氏度で示し補正是行なっていない。

2. 2-ジセレノビス-安息香酸の例を用いたジセレノビス-安息香酸塩化物の一般的製造方法。

2.0 g (5.0 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸を 400 ml の乾燥ジクロロメタン中に懸濁させる。この混合物に対して、4.5 ml (500 ミリモル) のジクロロメチルメチルエーテルおよび 1 g の乾燥塩化亜鉛を添加する。この反応混合物を室温で 72 時間攪拌する。残渣を滤過した後、溶液を濃縮する。酸塩化物をトルエンか

ら再結晶する。6 g の純粋な生成物が得られる。母液の部分濃縮によってさらに 4.6 g が得られる。

収率 : 10.6 g (理論値の 48.5%)

融点 170°C

実施例 1.

2, 2-ジセレノビス-(N-ジメチルベンズアミド)

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 50 ml のジイソプロピルエーテル中に溶解する。この溶液を、攪拌しながら水中ジメチルアミンの 40% 溶液 (10 ml) に滴下して加える。15 分間攪拌した後、100 ml の水をこの混合物に加え、沈殿を滤過し 50 ml の水で洗浄する。この沈殿を乾燥させそしてトルエン/ヘキサンから再晶出させる。

収率 : 3.1 g (理論値の 75%)

融点 173~174°C

実施例 2

2, 2-ジセレノビス-(N-ジイソプロピルベンズアミド)

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 50 ml のビリジン中に溶解する。この溶液を 20 ml のビリジン中 2.0 g (19.8 ミリモル) のジイソプロピルアミンの溶液に滴下して加える。これをさらに 15 分間攪拌しそしてこの溶液を水、水および稀塩酸 (約 250 ml) の混合物中に注ぐ。沈殿を滤過し、水で洗浄しそして乾燥させる。

収率 : 4.1 g (理論値の 93.3%)

融点 156~158°C

実施例 3

2, 2-ジセノビス-(N,N-ペンタメチレンベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質 :

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび 2.0 g (23.5 ミリモル) のビペリジン。

収率 : 3.8 g (理論値の 77.7%)

融点 159~160°C

実施例 42, 2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-メチル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

2.4 g (19.8ミリモル) の N-ベンジルメチルアミン。

収率： 2.9 g (理論値の 52.3%)

融点： 139~140 °C

実施例 52, 2-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

2.2 g (20.6ミリモル) の N-メチルアニリン。

収率： 3.8 g (理論値の 71.85%)

融点： 83 °C

実施例 63, 3-ジセレノビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

5.46 g (12.49 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

10 mL の 40% ジメチルアミン水溶液。

収率： 2.8 g (理論値の 49.4%)

融点： 165~167 °C

実施例 74, 4-ジセレノビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15ミリモル) の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

10 mL と 40% ジメチルアミン水溶液。

収率： 3.2 g (理論値の 77%)

融点： 180~182 °C

実施例 83, 3-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズアミド)

2.0 g (4.6ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 20 mL の乾燥ビリジン中に溶解する。この溶液に対して、10 mL のビリジン中 0.9 g (9.6ミリモル) のアニリンを滴下して加える。この溶液をさらに 15 分間攪拌し、次いで氷、水および稀塩酸の混合物中に入れる。この沈澱を濾過し、水で洗浄しそして乾燥させる。ジメチルホルムアミドからの再晶出の後、1.72 g (理論値の 68%) が得られる。融点 209~212 °C。

実施例 93, 3-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

2 g (4.6 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

5 mL の 40% メチルアミン水溶液。

収率： 1 g (理論値の 55%)

融点： 172 °C

実施例 103, 3-ジセレノビス-(N-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g (4.6 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

1.0 g (9.17ミリモル) の 4-アミノフェノール。

収率： 0.93 g (理論値の 35%)

融点： 268~270 °C

実施例 114, 4-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

0.8 g のアニリン。

収率： 1.43 g (理論値の 57%)

融点： 271~274 ℃

実施例 1.2

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

1.0 g の 4-フルオロアニリン。

収率： 1.51 g (理論値の 56.5%)

融点： 265~268 ℃

実施例 1.3

4, 4-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g のジフェニルアミン。

収率： 3.9 g (理論値の 54.5%)

融点： 208~210 ℃

実施例 1.6

2, 2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.4 g の N-ベンジルアニリン。

収率： 3.2 g (理論値の 47.9%)

融点： 242~244 ℃

実施例 1.7

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

0.8 g の tert-ブチルアミン。

収率： 1 g (理論値の 44.3%)

融点： 212~215 ℃

実施例 1.4

4, 4-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

5 mL の 40% メチルアミン水溶液。

収率： 0.8 g (理論値の 44%)

融点

実施例 1.5

2, 2-ジセレノビス-(N-ジフェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の 4-メトキシ-N-メチルアニリン。

収率： 2.9 g (理論値の 49.7%)

融点： 111~120 ℃

実施例 1.8

2, 2-ジセレノビス-(N-エチル-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の N-エチル-4-フルオロアニリン。

収率： 3.5 g (理論値の 57.8%)

融点： 132~133 ℃

実施例 1.9

2, 2-ジセレノビス-(N-エチル-(3-メチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の N - エチル - m - トルイジン。

收率： 3.2 g (理論値の 55%)

融点： 120~121 °C

実施例 2.0

2, 2-ジセレノビス - [N - メチル - (3-メチルフェニル) - ベンズアミド]

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス - 安息香酸クロリドおよび

3.4 g の N - メチル - m - トルイジン。

收率： 3.0 g (理論値の 54.1%)

融点： 113~115 °C

実施例 2.1

2, 2-ジセレノビス - [N - メチル - (2-メキシカルボニルフェニル) - ベンズアミド]

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス - 安息香酸クロリドおよび

3.9 g の N - メチル - アントラニル酸メチルエステル。

收率： 2.8 g (理論値の 44.1%)

融点： 104~105 °C

一般的方法

5 ミリモルの 2 - 置換 1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オンを約 200 mL のメタノール中に懸濁し、そして 5.5 ミリモルのメルカプタン (例えば、エチルメルカプタン) を加える。数分 (5~15 分) 後、透明な溶液が得られる*。薄層クロマトグラフィーによって、1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オンが完全に反応したかどうかを調べる。完全に反応した場合には、2 mL の 33% メチルアミン水溶液を加える。この反応混合物を少なくとも 1 時間攪拌する。得られる沈澱を吸引し、メタノールで洗浄そして最終的にエーテルで洗浄する。場合によっては、これをさらに塩化メチレン中で攪拌する。必要なならば、このようにして得られたジセレニドを適当な溶媒から再晶出させることができる。

*場合によっては、数分後に中間生成物が再び晶出する。この場合には、反応混合物に対して透明な溶液が再び得られるまで多量のジメチルホルムアミドを加える。

実施例 2.2

2, 2-ジセレノビス - [N - (4-ニトロフェニル) - ベンズアミド]

前記一般的方法と同様。

出発物質：

100 mL のメタノール中

1.0 g (3.13 ミリモル) の 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、

0.5 mL のエチルメルカプタンおよび

1.5 mL の 33% メチルアミン。

收率： 0.65 g (理論値の 65%)

融点： 243~245 °C

実施例 2.3

2, 2-ジセレノビス - [N - (3-ヒドロキシフェニル) - ベンズアミド]

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

250 mL のメタノール中

5 g の 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、

1.3 mL のエチルメルカプタンおよび

4.3 mL の 33% メチルアミン。

收率： 1.2 g (理論値の 12%)

融点： 285~286 °C

実施例 2.4

2, 2-ジセレノビス - [N - (4-ヒドロキシフェニル) - ベンズアミド]

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100 mL のメタノール中

2.5 g の 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、

2.0 mL の 33% メチルアミンおよび

0.65 mL のエチルメルカプタン。

收率： 1.15 g (理論値の 46%)

融点： 282～284 ℃

実施例 2.5

2, 2-ジセレノビス-(N-(2-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

3 g の 2-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.78mℓ のエチルメルカプタンおよび

3mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 0.5 g (理論値の 8.3%)

融点： 235～238 ℃

実施例 2.6

2, 2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

2.5 g の 2-シクロヘキシルメチル-1, 2-ベ

ンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.53mℓ のエチルメルカプタンおよび

2.1mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 2.15 g (理論値の 8.6%)

融点： 227～229 ℃

実施例 2.7

2, 2-ジセレノビス-(N-(2-トリフルオロメチル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50mℓ のメタノール中

1 g の 2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.215mℓ のエチルメルカプタンおよび

0.73mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 0.508 g (理論値の 51.2%)

融点： 235～236 ℃ 以下余白

実施例 2.8

2, 2-ジセレノビス-N-(4-(1-エトキシカルボニルエチル)-フェニル)-ベンズアミド

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50mℓ のメタノール中

0.7 g の 2-(4-(1-エトキシカルボニルエチル)-フェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.14mℓ のエチルメルカプタンおよび

0.68mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 0.1 g (理論値の 14.3%)

融点： 179～181 ℃

実施例 2.9

2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50mℓ のメタノール中

0.82 g の 2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.19mℓ のエチルメルカプタンおよび

0.94mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 0.7 g (理論値の 85.4%)

融点： 270～272 ℃

実施例 3.0

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ジメチルアミノフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

2 g の 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.46mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.18mℓ の 33% メチルアミン。

収率： 1 g (理論値の 49.8%)

融点： 258～260 ℃

以下余白

実施例3.1

2,2-ジセレノビス-(N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

100mℓのメタノール中

2gの2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.428mℓのトリエチルアミンおよび

1.45mℓの33%メチルアミン。

収率：0.87g（理論値の43.8%）

融点：273℃

実施例3.2

2,2-ジセレノビス-(N-(4-メチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

100mℓのメタノール中

2gの2-(4-メチルフェニル)-1,2-ベ

ンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.5mℓのエチルメルカプタンおよび

1.73mℓの33%メチルアミン。

収率：1.44g（理論値の71.8%）

融点：255℃

実施例3.3

2,2-ジセレノビス-(N-ベンジル-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

100mℓのメタノール中

2gの2-ベンジル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.5mℓのエチルメルカプタンおよび

1.73mℓの33%メチルアミン。

収率：1.37g（理論値の68.4%）

融点：196~198℃

実施例3.4

2,2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド)

融点：280~283℃

実施例3.6

2,2-ジセレノビス-(N-(4-フェニルブチル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

150mℓのメタノール中

2gの2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.45mℓのエチルメルカプタンおよび

1.5mℓの33%メチルアミン。

収率：1.8g（理論値の90%）

融点：180~181℃

実施例3.7

2,2-ジセレノビス-(N-(3,5-ジクロロフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

200mℓのメタノール中

1.7gの2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,

実施例3.5

2,2-ジセレノビス-(N-(4-クロロフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

150mℓのメタノール中

2gの2-(4-クロロフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.48mℓのエチルメルカプタンおよび

0.53mℓの33%メチルアミン。

収率：1.45g（理論値の72%）

2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.4mℓのエチルメルカプタンおよび
0.5mℓの33%メチルアミン。

収率：2.9g（理論値の84%）

融点：255～257℃

実施例3.8

2,2-ジセレノビス-(N-(2-ニトロフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

50mℓのメタノール中
0.5gの2-(2-ニトロフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.12mℓのエチルメルカプタンおよび
0.2mℓの33%メチルアミン。

収率：0.45g（理論値の90%）

融点：225℃

実施例3.9

2,2-ジセレノビス-(N-(2-クロロフェニル)-ベンズアミド)

融点：277～279℃

実施例4.1

2,2-ジセレノビス-(N-フェニル-(5-メトキシ-ベンズアミド))

実施例2.2と同様。

出発物質：

80mℓのメタノール中
1gの5-メトキシ-2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.25mℓのエチルメルカプタンおよび
1mℓの33%メチルアミン。

収率：0.6g（理論値の60%）

融点：203～204℃

実施例4.2

2,2-ジセレノビス-(N-(4-シアノフェニル)-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

150mℓのメタノール中
2gの2-(2-シアノフェニル)-1,2-ベ

実施例2.2と同様。

出発物質：

150mℓのメタノール中
2gの2-(2-クロロフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.6mℓのエチルメルカプタンおよび
0.7mℓの33%メチルアミン。

収率：0.8g（理論値の32.2%）

融点：

実施例4.0

2,2-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

実施例2.2と同様。

出発物質：

100mℓのメタノール中
1gの2-メチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.35mℓのエチルメルカプタンおよび
1.2mℓの33%メチルアミン。

収率：0.65g（理論値の63.8%）

ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.5mℓのエチルメルカプタンおよび

5mℓの33%メチルアミン。

収率：0.5g（理論値の25%）

融点：268～270℃

実施例4.3

2,2-ジセレノビス-(N-シクロヘキサ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン)

実施例2.2と同様。

出発物質：

50mℓのメタノール中
0.7gの2-シクロヘキサ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、
0.2mℓのエチルメルカプタンおよび
3mℓの33%メチルアミン。

収率：0.46g（理論値の65.7%）

融点：275～280℃

実施例4.4

2,2-ジセレノビス-(N-シクロヘキサ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

1 g の 2 - シクロヘキシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、

0.25mℓ のエチルメルカプタンおよび
3mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 0.5g (理論値の 50 %)

融点： 315 ℃

実施例 4 5

2 , 2 - ジセレノビス - (N - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

1.26g の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
0.3mℓ のエチルメルカプタンおよび

3mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 1.1g (理論値の 87.3 %)

融点： 260 ℃

実施例 4 6

2 , 2 - ジセレノビス - (N - ヘキシル - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

150mℓ のメタノール中

2 g の 2 - ヘキシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
0.52mℓ のエチルメルカプタンおよび

2mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 1.55g (理論値の 77.5 %)

融点： 163~165 ℃

実施例 4 7

2 , 2 - ジセレノビス - (N - tert - ブチル - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

1.34g の 2 - tert - ブチル - 1 , 2 - ベンゾイソセ

セレナゾール - 3 (2 H) - オン、

0.4mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.4 mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 0.96g (理論値の 71.4 %)

融点： 241~242 ℃

実施例 4 8

2 , 2 - ジセレノビス - (N - フェニル - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

2 g の 2 - フェニル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

4mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 1.8g (理論値の 90 %)

融点： 263~265 ℃

実施例 4 9

2 , 2 - ジセレノビス - (N - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

150mℓ のメタノール中

1 g の 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
0.2mℓ のエチルメルカプタンおよび

2mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 0.25g (理論値の 25 %)

融点： 235 ℃

実施例 5 0

2 , 2 - ジセレノビス - (N - (2 - メトキシフェニル) - ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

2 g の 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.5mℓ の 3 3 % メチルアミン。

収率： 0.95g (理論値の 47.4 %)

融点：216~217 ℃

実施例 5.12, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-メトキシベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

1 g の 7-メトキシ-2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.25mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.0mℓ の 33% メチルアミン。

収率：0.31g (理論値の 31.6%)

融点：152~155 ℃

実施例 5.22, 2-ジセレノビス-(N-(2-メトキシカルボニルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

1.66g の 2-(2-メトキシカルボニルフェニル)

- 1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)

- オン、

0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.5mℓ の 33% メチルアミン。

収率：0.55g (理論値の 25%)

融点：230~231 ℃

実施例 5.32, 2-ジセレノビス-(N-(2-カルボキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

150mℓ のメタノール中

1.5g の 2-(2-カルボキシフェニル)-1,

2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

1.5mℓ の 33% メチルアミン。

収率：0.49g (31%)

融点：298~300 ℃

以下余白

実施例 5.42, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3, 4-ジメトキシベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

200mℓ のメタノール中

1 g の 6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.2mℓ のエチルメルカプタンおよび

3mℓ の 33% メチルアミン。

収率：0.55g (理論値の 55%)

融点：235 ℃

実施例 5.52, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-メチルベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中

2 g の 7-メチル-2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

2mℓ の 33% メチルアミン。

収率：1.5g (理論値の 25%)

融点：290~295 ℃

実施例 5.62, 2-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-(3-メトキシベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

2 g の 7-メトキシ-2-tert-ブチル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H) - オン、

0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび

2mℓ の 33% メチルアミン。

収率：1.1g (理論値の 55%)

融点：230~231 ℃

実施例 5.72, 2-ジセレノビス-(N-メチル-(3-メトキシベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100mℓ のメタノール中
 2 g の 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 - ベン
 ゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン、
 0.5mℓ のエチルメルカプタンおよび
 2 mℓ の 33% メチルアミン。
 収率： 1.7 g (理論値の 65%)
 融点： 216~217 ℃

特許出願人

アー・ナターマン ウント コンパニー
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル
 ハフツング

特許出願代理人

弁理士 青木 朗
 弁理士 西館 和之
 弁理士 内田 幸男
 弁理士 山口 昭之
 弁理士 西山 雅也

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/165 31/275	AGZ ABE ACS	7330-4C
C 07 D 31/445 295/18 317/68	Z-7417-4C 7622-4C	
優先権主張	③1985年4月12日③西ドイツ(DE)③P3513071.7	
⑦発明者	ハルトムート フィット シヤー	ドイツ連邦共和国. デー-5000 ケルン 41, アルヌルフ シユトラーセ 3-5
⑦発明者	レオン クリストイア	ベルギー国. ベー-4150 ナンドラン, リュクロワ アン ドレ 5
⑦発明者	アルブレヒト ベンデ ル	ドイツ連邦共和国. デー-7400 チュービンゲンイム ブ ツケンロー 19
⑦発明者	オイゲン エッセン ベルク	ドイツ連邦共和国. デー-5000 ケルン 41, ヒルゼベク 10
⑦発明者	ノルベルト デロイ	ドイツ連邦共和国. デー-5020 フレツヒエン-バツヘ ム, アン デア ホルツヘツケ 11
⑦発明者	ベーター キュール	ドイツ連邦共和国. デー-5303 ボルンハイム, ボツツド ルフアー ベツク 21
⑦発明者	エーリヒ グラーフ	ドイツ連邦共和国. デー-5014 ケルベン-ホレム, アム ランゲン ハオ 25